

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS)

Patogeneza, klinička slika, dijagnostika i liječenje

BILJEŠKE

ETIOPATOGENEZA

Hemolitičko uremijski sindrom je stanje koje čini karakterističan trijas: **hemolitička anemija, akutna bubrežna insuficijencija i trombocitopenija**. Kada sam prvi put čuo za ovaj sindrom izgledalo mi je kao da se ovo stanje rijetko javlja. I to zaista jeste tako – na 100 000 stanovnika će se razviti **1-2 slučaja** HUS-a. Međutim ovaj sindrom nam je veoma značajan iz razloga što je najčešći uzrok akutne bubrežne insuficijencije **kod djece**.

Znamo li uzrok ovog sindroma? Postoji nekoliko uzroka koji dovode do ovog sindroma, ali u najvećem broju slučajeva uzročnik je Shiga toksin – produkujuća **E. Coli** (odnosno enterohemoragična E. Coli). Najčešći soj u Evropi i Americi je O157:H7 dok najveći broj slučajeva čine djeca. Postoje još neki etiološki uzročnici pa čak i autoimuni poremećaji koji dovode do HUS-a, ali kako E. coli čini najveći broj slučajeva (i do 90%), danas ćemo se bazirati na tu etiologiju.

Lanac događaja koji dovode do HUS je sledeći: prvo se unese **enterohemoragična E. coli** preko zagađene hrane (dakle životinje nose ovu bakteriju). Ranije, glavni izvor je bilo konzumiranje nedovoljno pečenih **hamburgera**, mada novije epidemije su povezane i sa namirnicama kao što su: sok od jabuke, kobasice, jagode itd. Mada su primjećene epidemije, HUS ćemo uglavnom vidjeti **sporadično**, bez mogućnosti identifikacije uzročne namirnice koja je dovela do infekcije.

Bakterije se razmnožavaju brzo u kolonu, dovodeći do **kolitisa i dijareje** i pripajaju se za ćelije koje oblažu zid debelog crijeva. Zatim dolazi do apsorpcije toksina u kapilare i sistemsku cirkulaciju.

Poslije ulaska u cirkulaciju, toksin se veže za **glikolipidni receptor (Gb3)**, koji je veoma bogato izražen na endotelu **bubrega**. Po vezivanju, toksin ulazi u ćelije i dovodi do oštećenja i smrti ćelije pa indukuje oslobađanje inflamatornih citokina i hemokinskih receptora. Dakle kada kažem ćelije pričam o endotelnim ćelijama. To dovodi do agregacije trombocita na mjestu oštećenja. Dakle glavni patofiziološki mehanizam ovog sindroma jeste masovno oštećenje endotela malih krvnih sudova i agregacija trombocita

Oštećenje organa zavisi od lokacije i gustine receptora za ovaj toksin. Ovi receptori su obično široko rasprostranjeni u raznim organima – to objašnjava zašto pacijenti razviju oštećenja nepovezanih organa – npr. oštećenje **mozga ili pankreasa**. Iako je bubrežni najčešće zahvaćen, ekstrarenalne manifestacije su takođe česte i glavni su uzrok smrtnosti HUS-a.

KLINIČKA SLIKA

Pacijent prvo ima abdominalni bol, grčeve i povraćanje, dok je groznica obično odsutna. Obično tokom prve sedmice nakon unošenja bakterije, kolon postaje veoma upaljen, dovodeći do **dijareje** koja često bude krvava. Nakon nekoliko dana dijareje, trombocitopenija, hemolitička anemija i akutno oštećenje bubrega se spajaju i daju trijadu koja definiše HUS. Zašto dolazi do ovih poremećaja?

Rekli smo da je bubrežni najčešće zahvaćen, jer posjeduje najveći broj receptora za Shiga toksin. Simptomatologija **akutne bubrežne insuficijencije** varira od asimptomatske mokraćne abnormalnosti do teške insuficijencije bubrega. Može se javiti proteinurija i hematurija. 30-60% pacijenata sa HUS-om zahtijeva zamjenu bubrežne funkcije (npr. hemodijaliza ili peritonealna dijaliza) tokom trajanja bolesti – obično desetak dana. Jedan dio djece razvije hipertenziju.

Sada prelazimo na **krv**. Eritrociti se oštećuju bilo direktno od strane toksina ili prolaskom kroz djelimično opstruirane kapilare. Dakle ovdje ćemo imati hemolitičku anemiju i ona će biti normocitna, što znači da će MCV biti u referentnim vrijednostima. Trombociti se zarobe u malim krvnim sudovima ili su oštećeni i unisteni u slezini, i to je glavni uzrok trombocitopenije.

Na **koži** se može javiti krvarenje u vidu purpure. Purpurna krvarenja su veća od petehijalnih krvarenja koja se viđaju u nekim drugim bolestima. **Srce i pluća** su rijetko oštećeni u HUS-u, ali ako se desi može biti veoma ozbiljno.

Oštećenje mozga se može javiti u vidu moždanog udara ili edema mozga, i najčešći je uzrok smrti kod HUS. Neurološki simptomi: disfazija, hiperrefleksija, zamagljen vid, memorijski deficit, encefalopatija. Mogu se često razviti, posebno kod odraslih. Encefalopatija obično nastaje zbog metaboličkog imbalance (abnormalni nivoi natrijuma, glukoze, kalcijuma i metaboličkih otpadnih produkata). Danas je sa blagovremenom dijagnozom i liječenjem smanjena prevalenca encefalopatije. Napadi se mogu javiti i češći su kod male djece. Ukoliko je edem mozga težak, povišeni intrakranijalni pritisak vrši kompresiju na moždano stablo i dolazi do brze smrti. Srećom, većina djece se oporavi normalno i nema dugoročne komplikacije zbog zahvatanja mozga. 1950-ih smrtnost je bila 40% – danas je 2-4% u razvijenim zemljama.

DIJAGNOZA

Fizikalni pregled i laboratorija: letargija, osjetljiv abdomen, kožna krvarenja (purpura), dehidracija. Loši prognostički znakovi na prijemu uključuju komu, prolaps rektuma, oliguriju ili anuriju. Viđa se veoma visok broj leukocita (preko $20 \times 10^9/L$). Povišena **urea i kreatinin** su znakovi bubrežnog oštećenja. **Uzorak stolice** obično bude pozitivan na E. coli O157:H7 ili Shigfa toksin tokom prvih 10 dana, ali kod mnogo pacijenata je taj prozor za "hvatanje" E. coli kratak.

Tokom prodromalne faze HUS-a, inicijalna dijagnoza je često akutni abdomen, akutni apendicitis ili ulcerozni kolitis. Ako se radi apendektomija, vidjeće se da je apendiks normalan, ali okolno crijevo je otečeno i hemoragično. Ako se radi **kolonoskopija**, vidi se teška inflamacija, ulceracije i pseudomembrane (sloj mukoznih ćelija, leukocita, fibrin). Na **CT-u** se vidi zadebljan kolon.

LIJEČENJE

Nema efektivne terapije za HUS – terapija je **suportivna**. Kontrolišu se elektroliti i tečnost. Tokom akutne faze, inflamirani kolon obično nije funkcionalan jednu do dvije sedmice, pa je **parenteralna ishrana esencijalna**. (dakle daje se spoj proteina, šećera, masti i vitamina parenteralno). Čak i kada se oporavi funkcija crijeva, većina pacijenata ima slab apetit određeni period, pa se može preći na **nazogastričnu sondu**.

Oligurija ili anurija se javlja kod većine slučajeva HUS-a. **Dijaliza** je neophodna ako pacijent ne izlučuje urin jer se na taj način zadržavaju toksini i narušava se balans tečnosti i elektrolita. Većina pacijenata zahtijeva **transfuziju krvi** zbog teške anemije. Transfuzija trombocita je nekad neophodna da se smanji rizik od krvarenja kod teške trombocitopenije (npr. manje od 10 000 trombocita). Više od polovine pacijenata će dobiti prolaznu hipertenziju koja je obično blaga, ali može biti i toliko teška da zahtijeva tretman sa **antihipertenzivima**.

Može doći do nekroze i perforacije crijeva tokom akutne faze koja može biti fatalna ako se ne prepozna i tretira. Oštećenje pankreasa može dovesti do insulin-zavisnog diabetes melitusa, obično prolaznog ali može zahtijevati primjenu **insulina**. **Transplantacija bubrega** se radi kod najtežih slučajeva oštećenja bubrega

Upotreba **antidijarealnih lijekova** tokom dijarejalne faze je pokazala veću incidencu HUS-a zbog toga što se usporavanjem motiliteta crijeva produžava vrijeme izloženosti toksinu. Takođe, upotrebom **antibiotika** se oštećuje bakterijska membrana i oslobađa značajna količina toksina, čime se povećava rizik od razvijanja HUS-a, te bi i ove lijekove trebalo izbjegavati, osim u slučaju razvijanja sepse.

Djeca koja se oporave od HUS-a mogu razviti kasnije komplikacije. Procjena šanse za pojavu kasnih komplikacija nije moguća, tako da sve osobe koje su imale HUS trebaju ići na kontrole kod nefrologa sve dok se ne odredi da kontrole više nisu potrebne.

PITANJA ZA PONAVLJANJE

1. Koji je trijas hemolitičko-uremijskog sindroma?
2. Kod koje populacije se uglavnom javlja?
3. Glavni etiološki uzročnik?
4. Gdje je najveća koncentracija receptora za Shiga toksin?
5. Kako počinje klinička slika?
6. Zašto dolazi do anemije?
7. Zašto je potrebna dijaliza?
8. Šta je najčešće uzrok smrti?
9. Koje su česte inicijalne dijagnoze?
10. Kada je potrebna transfuzija trombocita i zašto?
11. Koje lijekove bi trebalo izbjegavati?